

学位論文の要約

Clinical Significance of *PRKCI* Gene Expression in
Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer
(胃癌における Protein Kinase C α (*PRKCI*) 遺伝子発現の臨床的意義)

Itaru Hashimoto

橋本 至

Department of Surgery

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 外科治療学

(Doctoral Supervisor: Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員: 益田 宗孝 教授)

学位論文内容の要旨

Clinical Significance of *PRKCI* Gene Expression in Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer

(胃癌における Protein Kinase C ι (*PRKCI*) 遺伝子発現の臨床的意義)

<http://dx.doi.org/10.21873/anticancerres.13771>

1. 序論

近年、胃癌診療における新たな診断方法、手術方法及び化学療法などが開発され、胃癌の治療成績は向上してきている。しかし、依然として進行胃癌の予後は悪く、再発率も高い。治療成績の向上のためには集学的治療が不可欠であり、そのうちのひとつにバイオマーカーを用いた個別化治療が挙げられる。

Protein kinase c ι (PKC ι) はセリン/スレオニンキナーゼの一つであり、細胞の増殖、遊走、転移、血管新生、アポトーシスへの抵抗に関与するとされている(Reyland et al., 2009; Rosse et al., 2010)。また、様々な癌において PKC ι タンパクや *PRKCI* 遺伝子が高発現している事が報告されており、予後予測因子としての重要性も報告されている(Murray et al., 2011)。そこで今回、われわれは胃癌手術症例における *PRKCI* 遺伝子発現の臨床的意義について検討した。

2. 対象と方法

対象は 2002 年から 2012 年に横浜市立大学附属病院外科治療学、横浜市立大学附属市民総合医療センター消化器病センター、神奈川県立がんセンター消化器外科の3施設で手術治療を施行した胃癌症例 398 例とした。胃癌組織および近接正常胃粘膜の凍結検体より mRNA を抽出して *PRKCI* mRNA の相対発現量を real-time RT PCR 法を用いて測定した。胃癌と正常粘膜における *PRKCI* mRNA の発現や、*PRKCI* mRNA の発現と臨床病理学的因子および生存率との関係について検討した。

3. 結果

PRKCI mRNA は近接正常胃粘膜と胃癌組織における発現量に、差を認めなかった($p=0.273$)。*PRKCI* mRNA の発現量を最大カイ二乗検定で求めたカットオフ値(2.83)で高発現群と低発現群の2群に分類し、臨床病理学的因子との関係について検討すると、*PRKCI* 高発現群で腫瘍径が大きい傾向がみられた($p=0.064$)。*PRKCI* 高発現群は低発現群と比較し、5 年生存率は有意に不良($p=0.016$)(図 1)であり、多変量解析においても独立した予後不良因子となった(HR 1.45 , 95%CI:

1.03–2.04, $p=0.031$).

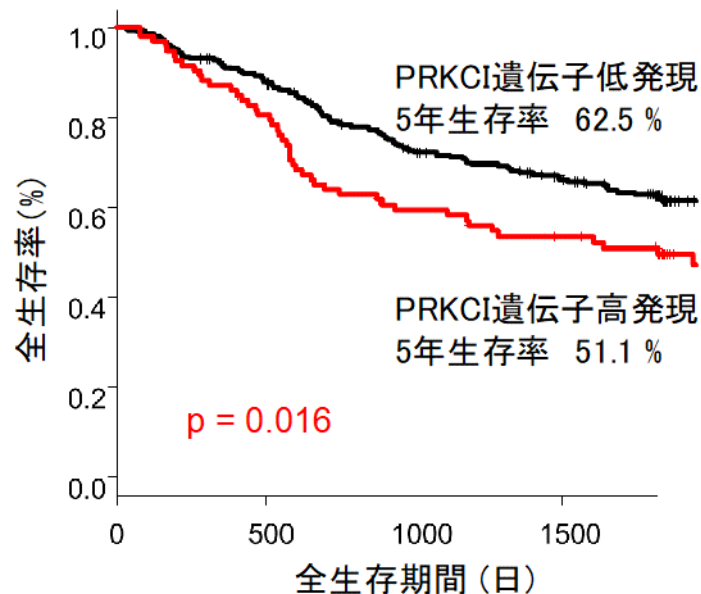


図1 PRKCI発現量と生存率

4. 考察

胃癌症例において *PRKCI* mRNA の発現を比較した所、正常胃粘膜組織と癌組織において mRNA の発現量に差は認められなかった ($P = 0.273$). これまで膵癌や前立腺癌において *PRKCI* mRNA が正常組織と比較し高発現していることが報告されている (Scotti, et al., 2010; Ishiguro, et al., 2009). 一方、膠芽腫や膀胱癌においては正常組織と *PRKCI* の発現量に差はなかったと報告されている (Lee et al., 2006; Sanchez-Carbayo et al., 2006).

また、*PRKCI* mRNA の発現と臨床病理学的因子との関連性について検討したところ、腫瘍径 ($P=0.064$)と Stage 分類 ($P=0.065$)との関連が示唆された. Kashihara et al. (2015)は、胃癌 28 症例において、*PRKCI* 高発現と深達度 ($P<0.05$), Stage 分類 ($P<0.05$), 腹膜播種 ($P<0.05$)との関連を報告している.

予後との関連では、*PRKCI*高発現群は低発現群と比較し、有意に予後不良であった ($P=0.016$). 加えて、多変量解析の結果、*PRKCI*遺伝子高発現は予後不良因子として選択された ($P=0.031$).

現在まで、胃癌 (Kashihara et al., 2015), 肺癌 (Regala, et al., 2005), 卵巣癌 (Weichert, et al., 2003) などの癌腫において *PRKCI* 高発現群が低発現群と比較し、有意に予後不良であることが報告されており、われわれの結果と同様であった.

本研究において、胃癌術後症例における *PRKCI* 遺伝子の発現は予後予測因子として有用である可能性が示唆された. しかしながら胃癌組織の *PRKCI* 高発現が予後不良に関与するメカニズムについて、本研究では明らかになっていない. これまでの報告からは、PKC ι の上流に存在する *EGFR*, *ERBB2* 及び *MET* を介する RAS の活性化により、*PRKCI* 遺伝子発現が亢進し、下流に

存在する NF κ B 経路や Par6-Rac1 経路が活性化することで、癌細胞に対し増殖能、血管新生、上皮間葉転換及び抗アポトーシス作用をもたらすことが考えられ、結果として *PRKCI* 高発現が予後不良となる可能性が推察された。

引用文献

Ishiguro, H., Akimoto, K., Nagashima, Y., Kojima, Y., Sasaki, T., Ishiguro-Imagawa, Y., Nakaigawa, N., Ohno, S., Kubota, Y., Uemura, H. (2009), aPKC lamda/iota promotes growth of prostate cancer cells in an autocrine manner through transcriptional activation of interleukin-6, *Proc Natl Acad Sci*, 106, 16369–16374.

Kashihara, H., Shimada, M., Kurita, N., Iwata, T., Sato, H., Kozo, Y., Miyatani, T., Chie, T., Noriko, M. (2014), Protein kinase C ι is a new prognostic factor in gastric cancer, *Surg Today*, 45, 759–764.

Lee, J., Kotliarova, S., Kotliarov, Y., Li, A., Su, Q., Donin, N.M., Pastorino, S., Purow, B.W., Christopher, N., Zhang, W., Park, J.K., Fine, H.A. (2006), Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines, *Cancer Cell*, 9, 391–403.

Murray, N.R., Kalari, K.R., Fields, A.P. (2011), Protein Kinase C ι Expression and Oncogenic Signaling Mechanisms in Cancer, *J Cell Physiol*, 226, 879–887.

Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Khor, A., Edell, E.S., Lohse, C.M., Fields, A.P. (2005), Atypical protein kinase C ι is an oncogene in human non-small cell lung cancer, *Cancer Res*, 65, 8905–8911.

Reyland, M.E. (2009), Protein kinase C isoforms: Multi-functional regulators of cell life and death, *Front Biosci (Landmark Ed)*, 14, 2386–2399.

Rosse, C., Linch, M., Kermorgant, S., Cameron, A.J.M., Boeckeler, K., Parker, P.J., Reyland, M.E., Murray, N.R., Kalari, K.R., Fields, A.P. (2011), PKC and the control of localized signal dynamics, *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 103–112.

Sanchez-Carbayo, M., Socci, N.D., Lozano, J., Saint, F., Cordon-Cardo, C. (2006), Defining molecular profiles of poor outcome in patients with invasive bladder cancer using oligonucleotide microarrays, *J Clin Oncol*, 24, 778–789.

Scotti, M.L., Bamlet, W.R., Smyrk, T.C., Fields, A.P., Nicole R, M. (2010), Protein Kinase C Iota is Required for Pancreatic Cancer Cell Transformed Growth and Tumorigenesis, *Cancer*, 70, 2064–2074.

Weichert W, Gekeler V, Denkert C, Dietel M, H.S. (2003), Protein kinase C isoform expression in ovarian carcinoma correlates with indicators of poor prognosis, *Int. J. Oncol*, 23, 633–639.

論文目録

I 主論文

Clinical Significance of PRKCI Gene Expression in Cancerous Tissue in Patients With Gastric Cancer.

Hashimoto, I., Sakamaki, K., Oue, N., Kimura, Y., Hiroshima, Y., Hara, K., Maezawa, Y., Kano, K., Aoyama, T., Yamada, T., Yamamoto, N., Ogata, T., Ito, H., Shiozawa, M., Morinaga, S., Rino, Y., Yasui, W., Masuda, M., Miyagi, Y., Oshima, T.:

Anticancer Research. Vol.39, No.10, 5715–5720, 2019

II 副論文

なし

III 参考論文

1 High gamma-glutamyl hydrolase and low folylpolyglutamate synthetase expression as prognostic biomarkers in patients with locally advanced gastric cancer who were administrated postoperative adjuvant chemotherapy with S-1.

Maezawa Y, Sakamaki K, Oue N, Kimura Y, Hashimoto I, Hara K, Kano K, Aoyama T, Hiroshima Y, Yamada T, Yamamoto N, Ogata T, Ito H, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Morinaga S, Rino Y, Yasui W, Masuda M, Miyagi Y, Oshima T.

J Cancer Res Clin Oncol, 2019 doi: 10.1007/s00432-019-03087-8 (Epub)

2 肝管細胞癌を含む四重複癌の長期生存の 1 例

熊頭勇太, 湯川寛夫, 橋本至, 山田貴允, 山本直人, 虫明寛行, 大島貴, 江中牧子, 利野靖, 益田宗孝 *癌と化学療法* 第 42 巻 第 12 号: 1863 頁– 1865 頁, 2015

3 80 歳以上の高齢者における胃切除後の術後合併症評価 80 歳未満の非高齢者との比較

橋本至, 青山徹, 山田貴允, 蓮尾公篤, 福島忠男, 松川博史, 山本裕司, 小沢幸弘, 吉川貴己, 利野靖, 益田宗孝 *癌と化学療法* 第 43 巻 第 12 号: 1515 頁– 1517 頁, 2016

4 食道癌手術における胸腔内吻合の major leakage を内視鏡下に全層縫合器 Over-The-Scope-Clipping System により閉鎖しえた 1 例

橋本至, 大島貴, 長澤伸介, 山田貴允, 原田浩, 山本直人, 湯川寛夫, 利野靖, 益田宗孝 *日本消化器外科学会雑誌* 第 50 巻 第 7 号: 521 頁– 527 頁, 2017

5 腹腔鏡補助下に診断治療した Meckel 憩室卵黄血管遺残による腸閉塞の 1 例

橋本至, 山田貴允, 瀬上顕貴, 大島貴, 湯川寛夫, 塩澤学, 森永聡一郎, 利野靖, 益田宗孝
日本外科系連合学会雑誌 第 42 巻 第 5 号: 783 頁- 788 頁, 2017

6 Meckel 憩室穿孔によるバリウム腹膜炎の 1 例

橋本至, 林勉, 嶋田裕子, 村上仁志, 長谷川誠司, 福島忠男, 利野靖, 益田宗孝
日本腹部救急医学会雑誌 第 37 巻 第 7 号: 1001 頁- 1003 頁, 2017

7 Capecitabine+CDDP+Trastuzumab 療法により CR を得た HER2 陽性進行再発胃癌の 1 例

橋本至, 村上仁志, 有坂早香, 菅原裕子, 瀬上顕貴, 高川亮, 林勉, 嶋田和博, 平川昭平, 長谷川誠司, 福島忠男, 池秀之, 今田敏夫, 利野靖, 益田宗孝
癌と化学療法 第 44 巻 第 12 号: 1455 頁- 1457 頁, 2017

8 小児期に出現した不完全型 Carney's triad の 1 例

橋本至, 大島貴, 佐藤勉, 湯川寛夫, 利野靖, 江中牧子, 益田宗孝
日本臨床外科学会雑誌 第 79 巻 第 4 号: 749 頁- 756 頁, 2018

9 経腹的腹膜前修復法(TAPP 法)術後血腫による腹部コンパートメント症候群の 1 例

橋本至, 村上仁志, 福島忠男, 利野靖, 益田宗孝
日本内視鏡外科学会雑誌 第 23 巻 第 3 号: 385 頁- 391 頁, 2018

10 多発肝転移を契機に診断された回腸 Neuroendocrine Tumor(NET)G1 の 1 例

橋本至, 長谷川誠司, 池田孝秀, 菅原裕子, 高川亮, 稲垣大輔, 村上仁志, 大佛智彦, 上田倫夫, 池秀之, 福島忠男, 今田敏夫, 利野靖, 益田宗孝
癌と化学療法 第 45 巻 第 13 号: 1964 頁- 1966 頁, 2018

11 急性胆嚢炎術後に診断された胆嚢悪性リンパ腫の 1 例

須藤友奈, 高川亮, 古波藏かおり, 橋本至, 横井英人, 菅原裕子, 有坂早香, 瀬上顕貴, 林勉, 嶋田和博, 村上仁志, 平川昭平, 長谷川誠司, 福島忠男, 池秀之, 今田敏夫
癌と化学療法 第 45 巻 第 1 号: 85 頁- 87 頁, 2018

12 von Recklinghausen 病に合併した多発性小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

長澤伸介, 橋本至, 山田貴允, 山本直人, 大島貴, 湯川寛夫, 梅田茂明, 山中正二, 利野靖, 益田宗孝
日本外科系連合学会雑誌 第 44 巻 第 1 号: 49 頁- 55 頁, 2019

13 再発傍ストーマヘルニア術後に生じた挙上結腸穿孔によるメッシュ感染の1例

橋本至, 村上仁志, 稲垣大輔, 上田倫夫, 大佛智彦, 長谷川誠司, 池秀之, 福島忠男, 利野靖, 益田宗孝.

日本消化器外科学会雑誌 第 52 巻 第 11 号: 679 頁- 686 頁, 2019